

23-B-23 治療抵抗性がんの克服に向けた腫瘍内低酸素環境
およびがん悪性度診断の新規分子イメージング法の開発

梅田 泉

独立行政法人国立がん研究センター
東病院 臨床開発センター
機能診断開発分野 ユニット長

研究の分類・属性

発がん・がん生物学

研究の概要

固形腫瘍の病巣内には低酸素領域が常在し、放射線治療や化学療法に対する抵抗性の原因となっている。従って腫瘍内低酸素領域の可視化はがん治療の最適化に必須で、がん画像診断の重要な課題である。これまで低酸素イメージングプローブとして FMISO、FAZA、Cu-ATSM などが開発されてきたが、これらが描画するのは重篤な低酸素領域であり、治療抵抗性はそれより“軽度”な低酸素領域で既に起きている。一方この軽度低酸素環境では低酸素応答転写因子 HIF1 が活性化し、固形腫瘍における血管新生、糖代謝、転移、浸潤等に関与する 100 余の遺伝子発現を誘導する。常酸素環境では HIF1 は速やかに代謝されて存在しないため、HIF1 陽性領域は“軽度”低酸素領域であり、かつその誘導能からがん悪性度の高い領域とも考えられる。

本研究は、核医学を中心に分子イメージング技術を駆使し、この HIF1 活性を指標として、“軽度”低酸素環境を可視化できる新しい画像診断法を開発し、革新的ながん悪性度診断法を確立することを目的とする。

最近 HIF1 が p53 や NF- κ B を介して化学療法感受性を制御するといった報告も多く見られるようになり、HIF1 活性を指標としたがん悪性度診断は、放射線治療のみならず、化学療法の治療効果予測にも貢献できる。本研究では日常がん治療にあたる臨床医も参画し、常に臨床応用を念頭に置きながら、治療成績向上に大きな貢献が期待できる新しい画像診断法の開発に臨む。

平成 25 年度研究経費

3,430 千円

研究班の組織

梅田 泉 (主任研究者)	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター機能診断開発 分野 ユニット長	・分子イメージングプローブ分子設計、合成・品質評価 ・細胞・実験動物を用いた評価 ・体内動態等の検討、至適化 ・生理・薬理的動態解析 ・研究全体の統括
藤井博史 (研究分担者)	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター機能診断開発 分野 分野長	・MRI/核医学融合画像への展開 ・臨床画像診断へのトランスレーション ・放射線治療の効果判定、新規治療計画、評価 ・研究全体のスーパーバイズ

吉野孝之 (研究分担者)	国立がん研究センター東病院 外来・病棟医長	<ul style="list-style-type: none"> 化学療法の効果判定、効果予測、治療計画 臨床の観点からの研究展開 新薬臨床開発の見地からのスーパーバイズ
近藤科江 (研究分担者)	東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授	<ul style="list-style-type: none"> HIF1α ミミック関連融合たんぱく質の供給 HIF活性との相関の検討 (HER-Luc遺伝子導入細胞調製、HIF活性発現測定、KO、KI動物作成等)

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間 (研究の背景と目的)

固形腫瘍の病巣内には低酸素領域が常在し、放射線治療や化学療法に対する抵抗性の原因となる。従って腫瘍内低酸素領域の可視化は、がん治療の最適化に必須で、がん画像診断の重要な課題である。これまで低酸素イメージングプローブとして FMISO、FAZA、Cu-ATSM などが開発されてきたが、これらが描画するのは重篤な低酸素領域であり、治療抵抗性はもっと“軽度”な低酸素領域で既に起きている。一方、この軽度低酸素環境では、低酸素応答転写因子 HIF1 が活性化し、固形腫瘍における血管新生、糖代謝、転移、浸潤等に関与する 100 余の遺伝子発現を誘導する。常酸素環境では HIF1 は速やかに代謝されて存在しないため、HIF1 陽性領域は“軽度”低酸素領域であり、かつその誘導能からがん悪性度の高い領域とも考えられる。

我々は高分解能 SPECT 装置 (分解能 1mm 程度) を用いて、これまで困難であった腫瘍内部性状の高分解能イメージングに取り組んでいる。また、9.4T 小動物用 MRI 装置を用いた腫瘍イメージング、さらに SPECT/MRI 融合画像診断の開発にも着手している。一方、近藤 (分担者) は、HIF1 中の酸素依存的分解ドメインに着目し、HIF1 α ミミックとして HIF 陽性低酸素領域で特異的に安定化される融合タンパク質を開発している。先端部に細胞膜透過性ドメインを導入し、細胞到達性も高い。本研究では HIF1 α ミミックタンパク質である POH および POL を用い、新規 SPECT プローブを開発し、さらに分子イメージングの最先端技術を駆使することで、腫瘍内低酸素環境およびがん悪性度の評価する新規画像診断法の開発を目指すものである。

(第3年次評価時点の実績要点)

(到達目標)

- 1 HIF1 ミミックを土台として、イメージングプローブを設計、合成する。
- 2 培養細胞系および担がん動物を用いて評価を行い、組織化学的手法、薬物動態解析などにより、至適化を図る。
- 3 腫瘍内に分布する HIF1 陽性領域の可視化技術を確立する。

(第3年次評価時点での実績要点)

- 1 HIF1 ミミックを土台とした 2 種類の PO タンパク質を土台に SPECT イメージングプローブを設計開発した。
 - 1-1 POH プローブの設計・合成： PO にタグタンパク質である HaloTag をつなぎ、一方で HaloTag と極めて特異的かつ強固に結合する低分子化合物 HaloTag ligand (HL) に放射性核種 (RI) の配位子を導入して RI を標識するという分子設計を行った。この設計により、PO タンパク質の活性を損なわずに定位置に確実に RI を導入することができる。設計に基づき 3 種類の HL 誘導体を合成し、POH-¹¹¹In プローブを得ることができた。
 - 1-2 POL プローブの設計・合成： POH プローブは以下の項に記すように比較的良好な成績を示したが、いくつかの問題点も明らかになったため、N 末端にシステイン残基を導入した PO タンパク質、POL-SH を土台として、POH プローブとは別のプローブ設計を行い、POL-¹¹¹In プローブを得た。

- 2 担がん動物を用いて、プローブの製剤安定性、血清中での安定性、投与後の腫瘍集積性と体内動態、糞尿中への排泄などを、RI の特性を活かして定量的に解析した。
 - 2-1 POH プローブは、血清中では安定であるが体内に入ると速やかに血中から消失することが明らかとなった。FM3A 担がんモデルにおいて、比較的良好な腫瘍集積を示し、従って投与後早期から腫瘍/血液比が高く、イメージング可能と推測された。
 - 2-2 POL プローブは、POH プローブより血中滞留性が高く、POH プローブでは難しかった Suit2 担がん動物での腫瘍集積を可能にした。
- 3 SPECT 核種 ^{111}In で標識した POH プローブを用いて、腫瘍を塊としてイメージングするだけでなく、腫瘍内部の不均一なプローブの集積状況を *in vivo* で可視化することに成功した。また、腫瘍の凍結薄切切片のオートラジオグラフィ (ARG) によって、このプローブが腫瘍内で実際に不均一に集積していることを明らかにした。
現在、免疫組織化学的検討を加えることで、HIF1 活性との相関の検証に取り組んでいる。

第3年次 (到達目標)

1. 血中滞留性および腫瘍集積性の改善： POH プローブは、FM3A 腫瘍モデルでは良好な成績を示したが、他のモデルでは、血中滞留性が低いため、十分な腫瘍集積性が得られない可能性が懸念された。この問題点につき検討を加える。
 2. プローブ集積と HIF1 α 活性との相関の検証： ARG と組織学的手法を中心にして検討を進める。
 3. 高空間分解能 SPECT 画像による腫瘍内低酸素領域可視化： 上記検討によってプローブをより適切なものに改良し、そのプローブによって標記達成を目指す。核医学プローブは基本的に同じ原理で臨床応用が可能なのが利点であり、臨床応用を睨んでの展開とする。
- これらの検討によって、研究目的である腫瘍内低酸素環境およびがん悪性度診断イメージング法の確立を目指す。

(年次評価時点の実績要点)

1. 血中滞留性および腫瘍集積性の改善： HIF1 免疫染色が可能な腫瘍モデルで、プローブ集積と HIF1 活性の相関を検討するに十分な腫瘍集積性を得るために、POH と同じく PO-ドメインを持ち、HIF1 ミミックとして機能すると考えられる POL タンパク質を土台に、新しいプローブを設計、合成した。POL の L は N 末端にシステイン残基を挿入した Renilla luciferase で、その SH 基を介しての配位子錯体導入を企画した。マレイミド DOTA の導入に成功し、 ^{111}In 標識 POL を得た。 ^{111}In 標識 POL は、FM3A および Suit2 担がんマウスにおいて、期待通り血中滞留性が改善され、それに伴って腫瘍集積性を向上させることができた。
2. Suit2 担がんモデルを用いて、凍結薄切標本を作製し、ARG および組織化学的検討を進めている。ARG は良好であり、HIF1、CD31、ピモニダゾール等の免疫染色も可能になった。現在、ARG によるプローブの腫瘍内局在と HIF1 活性との相関の検証に取り組んでいる。
3. POL プローブによる *in vivo* イメージングを企画している。

研究成果と考察

第3年次評価時点

1. 血中滞留性および腫瘍集積性の改善

昨年度の検討で、POH プローブは FM3A 腫瘍モデルで良好な成績を示し、HIF1 可視化プローブとして有望と考えられた。HIF1 活性とプローブ集積の相関を検討すべく、抗 HIF1 抗体を用いた免疫染色を実施したが、マウスに対する抗体はなく、FM3A モデルでは検討が難しかった。そこで、ヒトがん細胞(ヒト膵がん細胞 Suit2)モデルで検討を行った結果、ある程度の相関を認めた。しかしながら、Suit2 腫瘍への POH プローブの集積は、FM3A の場合よりかなり低く、詳細な検討は難しいと考えられた。

POH プローブは血中消失が極めて早いために、他組織への到達が制限されると推察された。血中消失に関する検討を行った結果、血中消失の早さは、POH の H、すなわち HaloTag タンパク質が肝臓に捕捉されやすいことが原因と推定された。そこで本年度は、まず POH にポリエチレングリコールを導入するなどして、肝臓での捕捉を低減する検討

を行ったが、満足のいく改善は得られなかった。そこで、いったん POH を離れ、別の PO タンパク質を用いて SPECT プローブを設計し直すこととした。プローブの骨格候補として、P-O に N 末端にシステイン残基を挿入した Renilla Luciferase をつないだ POL タンパク質を選び、これを作成した。その上で、標識方法を検討し、得られたプローブを担がん動物を用いて評価した。

1-1 POL の ^{125}I 標識、血清中での安定性、投与後の血中の放射活性分析

まず、タンパク質の一般的な RI 標識法であるクロラミン T 法による ^{125}I 標識を試みた。標識率は約 40%、純度は 95%であった。 ^{125}I 標識 POL をマウス血清と 37°C でインキュベーションし、SDS 電気泳動と ARG で検討した結果、血清中では 90 分にわたり安定であった。

このプローブをマウスに投与し、1 時間後の血中放射活性を測定した結果、血液 1mL あたり投与量の約 5% (5%AD/mL) であり、POH プローブの場合(0.22 %AD/mL)とは大きく異なった。しかし、連続採血を行って SDS 電気泳動で分析した結果、 ^{125}I 標識 POL(分子量 46kDa)は投与後 60 分にわたり血中に存在することが確認できた一方で、投与後 15 分以降に分子量 1000 以下の位置に放射活性のバンドが認められ、血中に低分子 ^{125}I 化合物が出現することが明らかとなった。この低分子標識物も体内に分布してしまうことから、*in vivo* イメージングには不都合と考えられた。

1-2 POL 末端 SH を介した ^{111}In 標識と ^{111}In 標識 POL の安定性、体内動態等の検討

1) 標識の検討

^{125}I 標識では投与後に低分子の ^{125}I 化合物が血中を循環してしまうことが明らかとなったため、次に配位子を介しての ^{111}In 標識を検討した。我々が用いる POL タンパク質は、末端にシステインを挿入してあり、SH とマレイミドとの反応を利用して、配位子の導入を試みた。Maleimide-mono-amide-DOTA および maleimide-mono-amide-DTPA を用いた。配位子と ^{111}In との錯体形成反応は酸性条件、加温下で行うため、タンパク質の変性を避けるために、第 1 段階として先に ^{111}In 錯体を形成させ、第 2 段階でこれを低温 (4°C) 下で一晩 POL は何-SH と反応させた。未反応の配位子錯体を限外濾過で除き、プローブ分子を得た。SDS 電気泳動/ARG で検討した結果、標識率は約 70%、タンパク質回収率は 70%であった。

2) POL-DOTA- ^{111}In の血清中での安定性、投与後(初期)の血中の放射活性分析

第 1 項の ^{125}I 標識 POL と同様に、血清中での安定性および投与後の血中の放射活性の分析を行った。POL-DOTA- ^{111}In は血清とのインキュベーションで、6 時間にわたって安定であることが観察された。このプローブを投与後の連続採血による血中放射活性の SDS 電気泳動/ARG 解析では、投与後 30 分まで、POL として血中に存在することが明らかとなった。 ^{125}I 標識 POL の場合とは異なり、低分子領域には放射活性は認められず、血中に存在するのは、intact なプローブだけであることが示された。

3) POL-DOTA- ^{111}In の血中滞留性と腫瘍集積性

本年度新たに設計・合成した POL プローブの血中滞留性と腫瘍集積性を、POH プローブと比較検討した。FM3A 担がんモデルおよび Suit2 担がんモデルを用いた。いずれのモデルでも、POH-DOTA- ^{111}In プローブでは投与 1 時間後にはすでに血中から放射活性がほぼ消失していた(<0.2%AD/g)のに対して、POL プローブ-DOTA- ^{111}In は 1 時間後にはまだ 2-4%AD/g の放射活性が血中に存在しており、POH プローブに比べて長く血中を循環することが明らかとなった。一方腫瘍集積性は、Suit2 モデルにおいて、POH プローブでは集積が乏しいのに対して、POL プローブでは投与 24 時間後 1.6%AD/g と比較的良好な集積を示すという劇的な変化が認められた。FM3A では両プローブとも投与 24 時間後で 1.5-2%AD/g と比較的良好であり、POL プローブは POH プローブに比べやや高かったが、有意な差ではなかった。Suit2 担がんモデルで腫瘍集積が認められたことから、今後、このモデルを用いて、HIF1 活性とプローブ集積の組織内局在の相関を検討する予定である。

2. プローブ集積部位と HIF1 陽性の“軽度”な低酸素領域との相関

Suit2 皮下移植がんを試料として、抗 HIF1 抗体を用いた HIF1 の免疫染色および低酸素領域の指標となるピモニダゾール免疫染色を実施した。ピモニダゾールはいわゆる「低酸素領域」を組織化学的手法で示す化合物であり、FMISO や FAZA などと同じく重篤な低酸素領域に集積する。HE 染色によって腫瘍中心部に壊死領域があることが認められ、ピモニダゾールはその辺縁部に局在していた。一方 HIF1 はより variable な細胞の多い領域に多く、両者の分布は異なっていることが明らかとなった。

次に、POH プローブを投与したマウスから腫瘍凍結標本を作製し、ピモニダゾール、HIF1、CD31 の免疫共染色を実施すると共に、抗 PO タンパク質抗体を用いて PO タンパク質の分布を検討した。その結果、CD31 陽性によって示される血管部位から 100 μm ほどの範囲に HIF1 が局在し、ピモニダゾールはその外側に存在することが示された。また、

PO タンパク質は、HIF1 陽性部位とほぼ同位置に分布しており、PO タンパク質プローブの集積部位は HIF1 陽性領域と重なることが強く示唆された。

3. POL プローブによる *in vivo* SPECT/CT イメージング

POL プローブ-DOTA-¹¹¹In で良好な腫瘍集積が得られたことから、POH プローブと同様に小動物 SPECT/CT 装置を用いて *in vivo* SPECT/CT の撮像を予定している。高い空間分解能で腫瘍内部の局在までを可視化し、上記2の結果との相関を検討の予定である。POH プローブでは既に良好な成績を収めており、プローブの相違も併せて検討する。

全期間（第3年次評価時点）

固形腫瘍内には低酸素領域が常在し、放射線治療や化学療法に対する抵抗性の原因となる。低酸素領域可視化プローブの開発は以前より行われているが、従来のものは重篤な低酸素領域を描画することとどまる。一方、最近の研究では、治療抵抗性はより“軽度”な低酸素領域で既に起きていることが明らかになってきた。そういった軽度低酸素領域では低酸素応答転写因子 HIF1 が活性化し、固形腫瘍における血管新生、糖代謝、転移、浸潤等に関与する 100 余の遺伝子発現を誘導する。常酸素環境では HIF1 は速やかに代謝されて存在しないため、HIF1 陽性領域は“軽度”低酸素領域であり、かつその誘導能からがん悪性度の高い領域とも考えられる。

本研究課題は、この HIF1 活性を可視化する核医学プローブを開発し、“軽度”低酸素環境、ひいてはがん悪性度診断に繋げることを目的とした。プローブの分子設計として、HIF1 の酸素依存的分解ドメイン (ODD) に注目し、この両側に細胞膜透過性ドメイン (PTD) と、機能的タンパク質をそれぞれ繋いだ PO 融合タンパク質を土台として、これに生物活性を損なうことなく放射性核種で標識することを企画し、合成を行った。

1. HIF1 ミミックタンパク質を土台とした 2 種類の SPECT イメージングプローブの設計および合成

1-1 POH プローブの設計・合成： PO にタグタンパク質である HaloTag をつなぎ、一方で HaloTag と極めて特異的かつ強固に結合する低分子化合物 HaloTag ligand (HL) に放射性核種 (RI) の配位子を導入して RI を標識するという分子設計を行った。この設計により、PO タンパク質の活性を損なわずに定位置に確実に RI を導入することができる。設計に基づき 3 種類の HL 誘導体を合成し、2 種類の POH-¹¹¹In プローブ、POH-HL-DOTA-¹¹¹In および POH-HL-BnDOTA-¹¹¹In (共に分子量約 43 kDa) を得ることができた。

1-2 POL プローブの設計・合成： POH プローブは以下の項に記すように比較的良好な成績を示したが、腫瘍の種類によっては腫瘍集積が低いなどの問題点も明らかになったため、N 末端にシステイン残基を導入した PO タンパク質、POL-SH を土台として、POH プローブとは別のプローブ設計を行い、POL-¹¹¹In プローブ(分子量約 46 kDa)を得た。

2. 担がん動物を用いたイメージングプローブの機能評価

両プローブの製剤安定性、血清中での安定性、投与後の腫瘍集積性と体内動態、糞尿中への排泄などを検討した。放射性核種を用いる利点は、組織分布等を定量的に解析できることであり、この特長を活かして、腫瘍集積量を定量的に比較するなどして、プローブ設計の至適化を進めた。

2-1 POH プローブ

第1項で得られた 2 種類の POH プローブは、いずれも血清とのインキュベーションでは安定である一方で、動物体内に投与した場合は、設計通り速やかに臓器に移行することが認められた。FM3A 担がんモデルにおいて、両プローブの血中からの消失は極めて早く、投与 15 分でほぼ 1 %AD/g 以下となった。この腫瘍モデルでは比較的良好な腫瘍集積を示し、従って投与後早期から腫瘍/血液比が高く、腫瘍イメージングは可能と推察された。一方、正常組織の中で肝臓および腎臓に投与直後から高い集積が認められた。それ以外の組織への集積は軽微であった。上記 2 種の POH プローブのうち、BnDOTA 型の方が体内消失がやや早く、糞尿中へ排泄も迅速であった。正常組織への分布はイメージの障害となるため、クリアランスの速い BnDOTA 型の方が望ましいと考えられた。

本プローブは、マウス乳がん細胞 FM3A 皮下移植モデルで良好な腫瘍集積性を示し、HIF1 可視化プローブとして期待された。しかし、HIF1 に対する抗体は抗ヒトのものしか入手できないため、ヒト膵がん細胞 Suit2 皮下移植マウスを用いて、腫瘍集積性と HIF 活性との相関を検討した。その結果、ある程度相関が認められたが、Suit2 腫瘍では POH プローブの腫瘍集積が低く、詳細な検討は難しかった。そこで、いったん POH プローブを離れ、次項 POL プローブについても検討を加えることとした。

2-2 POLプローブ

POL-¹¹¹In プローブは、POH プローブと同様に、血清とのインキュベーションでは安定であり、動物に投与した場合は、速やかに臓器に移行した。しかし、POH プローブとは異なり、投与 1 時間後ではまだ血液中に intact な形で循環している POL プローブが認められた。血中滞留性が POH プローブより長いことを反映して、Suit2 腫瘍での腫瘍集積性が改善された。

3. 腫瘍内 HIF1 陽性領域の高空間分解能での *in vivo* 可視化

SPECT 核種 ¹¹¹In で標識した POH プローブを用いて、FM3A 担がんマウスで *in vivo* SPECT/CT イメージングを行った。我々は高い空間分解能での小動物 *in vivo* SPECT/CT を得るための技術を開発しており、それを応用することで、単に腫瘍を塊として描画するだけでなく、腫瘍内部のプローブの局在を *in vivo* で可視化することができた。マウス腫瘍内部のプローブの局在が腫瘍の部位によって大きく異なることを *in vivo* で明瞭に可視化できた。わずか 0.3 g 程度の腫瘍の内部性状の SPECT による可視化はこれまでほとんど報告がなく、画期的である。また、腫瘍の凍結薄切切片のオートラジオグラフィ (ARG) によって、このプローブが腫瘍内で実際に不均一に集積していることを明らかにした。

倫理面への配慮

実験動物を用いた基礎的研究およびトランスレーション研究に関しては、当該機関の動物実験に関する指針および NIH のガイドラインに従うものとする。

実際の動物実験は当該施設の動物委員会に申請し、承認を得たうえで実施する。

これらの成果を基にした臨床研究を実施する際には、ヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針に十分配慮して研究を立案する。その後、当該機関の倫理審査委員会の承認を得て、研究を実施する。

前向き研究においては、文書による同意を得たうえで研究を実施する。また、蓄積した臨床症例の解析に当たっては、個人情報の匿名化を行い、個人情報の漏洩を防止する。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

2013 年度

① 「がん研究開発費」による支援を受けたことを明記している論文

なし

② 明記はしていないが、関連している論文

- Development of an Oxygen-Sensitive Degradable Peptide Probe for the Imaging of Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Regions in Tumors. Ueda M, Ogawa K, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Saji H. Mol Imaging Biol. 15(6):713-21, 2013
- Radiosynthesis and initial evaluation of (18)F labeled nanocarrier composed of poly(L-lactic acid)-block-poly(sarcosine) amphiphilic polydepsipeptide. Yamamoto F, Yamahara R, Makino A, Kurihara K, Tsukada H, Hara E, Hara I, Kizaka-Kondoh S, Ohkubo Y, Ozeki E, Kimura S. Nucl Med Biol. 40(3):387-94, 2013
- 臨床応用を目指した分子イメージング研究の現状と今後の展望. 梅田泉, 藤井博史. 日本耳鼻咽喉科学会会報 116(8):933-940, 2013

③ 間接的ではあるが関連している論文

- バイオマーカーによる個別化治療の展望 (特集 大腸癌の最新治療: 治癒に向けた最先端研究). 大瀬良省三, 吉野孝之. 日本臨床 72(1): 29-34, 2014

- Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, Hatake K, Gemma A, Yamazaki N, Muro K, Hamaguchi T, Yoshino T, Yana I, Ueno H, Ohtsu A. Jpn J Clin Oncol 44(3):214-23, 2014
- Phase I dose-escalation study of buparlisib (BKM120), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. Ando Y, Inada-Inoue M, Mitsuma A, Yoshino T, Ohtsu A, Suenaga N, Sato M, Kakizume T, Robson M, Quadt C, Doi T. Cancer Sci 105(3):347-53, 2014
- Development of ¹¹¹In-labeled liposomes for vulnerable atherosclerotic plaque imaging. Ogawa M, Umeda IO, Kosugi M, Kawai A, Hamaya Y, Takashima M, Yin H, Kudoh T, Seno M, Magata Y. J Nucl Med. 55(1):115-120, 2014
- Intensity Correction Method Customized for Multi-animal Abdominal MR Imaging with 3T Clinical Scanner and Multi-Array Coil. Mitsuda M, Yamaguchi M, Nakagami R, Furuta T, Sekine N, Niitsu M, Moriyama N, Fujii H. Magn Reson Med Sci. 12(2): 95-103, 2013
- Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, Kawai K, Ohe K, Fujii H, Itami J, Arai Y. Nucl Med Biol. 40(5): 625-9, 2013
- SPECT/CT of lung nodules using ¹¹¹In-DOTA-c(RGDfK) in a mouse lung carcinogenesis model. Hayakawa T, Mutoh M, Imai T, Tsuta K, Yanaka A, Fujii H, Yoshimoto M. Ann Nucl Med. 27(7): 640-7, 2013
- Maximum standardized uptake value on FDG-PET is a strong predictor of overall and disease-free survival for non-small-cell lung cancer patients after stereotactic body radiotherapy. Takeda A, Sanuki N, Fujii H (corresponding author), Yokosuka N, Nishimura S, Aoki Y, Oku Y, Ozawa Y, Kunieda E. J Thoracic Oncol, 9(1):65-73, 2014
- Development of a novel interferon- α 2b gene construct with a repetitive hypoxia-inducible factor binding site and its suppressive effects on human renal cell carcinoma cell lines in vitro. Fukui N, Kageyama Y, Higashi Y, Kihara K, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Shinojima T, Suzuki K, Oya M. Int J Clin Oncol, 19(3):97-504, 2014
- A hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α splicing variant, HIF-3 α 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 α 4. Ando H, Natsume A, Iwami K, Ohka F, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Ito K, Saito K, Sugita S, Hoshino T, Wakabayashi T. Biochem Biophys Res Commun. 433(1):139-44, 2013
- The protective role of the transmembrane thioredoxin-related protein TMX in inflammatory liver injury. Matsuo Y, Irie K, Kiyonari H, Okuyama H, Nakamura H, Son A, Lopez-Ramos DA, Tian H, Oka S, Okawa K, Kizaka-Kondoh S, Masutani H, Yodoi J. Antioxid Redox Signal. 18(11) :1263-72, 2013

(学会発表)

2013年度

- 腫瘍内低酸素領域を *in vivo* 可視化する新規 ^{99m}Tc 標識分子プローブの開発. 梅田泉, 木村禎亮, 藤井博史. 日本薬学会第 134 年会, 2014/3/28, 熊本
- Hybrid imaging probes for dual modality imaging of near-infrared light and radionuclides. Fujii H, Saitoh R, Umeda IO, and Soga K. International symposium on technologies against cancer 2014, 2014/3/9, 葛飾
- *in vivo* NIR Fluorescence and Nuclear Medical Hybrid Bioimaging Probe. saito R, Hyodo H, Umeda IO, Fujii H, Soga H. International symposium on technologies against cancer 2014, 2014/3/8, 葛飾

- ・臨床応用を目指した分子イメージング研究の現状と今後の展望. 梅田泉、藤井博史. 第 878 回放射線診療研究会 (教育講演), 2013/11/18, 新宿
- ・A novel tumor hypoxia PET probe, ^{18}F -FPINI, with high selectivity and rapid background clearance. Kimura S, Kuriyama T, Kojima Y, Umeda IO, Fujii H. SNMMI 2013 Annual Meeting, 2013/06/09, Vancouver, Canada
- ・Radiolabeled liposomes with excellent hepatic clearance for tumor diagnostic imaging and radionuclide therapy. Umeda IO, Koike Y, Kimura S, Higashi K, Moribe K, Yamamoto K, Fujii H. SNMMI 2013 Annual Meeting, 2013/06/10, Vancouver, Canada
- ・Novel radiolabeled liposomes with excellent background clearance for tumor diagnostic imaging and radionuclide therapy. Umeda IO, Koike Y, Kimura S, Hamamichi S, Moribe K, Yamamoto K, Sakata M, Moriyama N, Fujii H. EANM Congress 2013, 2013/10/22, Lyon, France
- ・ ^{111}In -ethylenedicysteine carrying liposomes for improved tumor imaging and potential radionuclide therapy. ^{111}In -ethylenedicysteine 封入リポソーム: 正常組織集積低減による優れた腫瘍イメージング剤の開発. 梅田泉、小池悠介、濱道修生、木村禎亮、藤井博史. 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/4, 横浜
- ・Education of the hypoxia-inducible factor involvement in tumorigenesis and metastasis by using mouse models. マウスモデルを用いたがん化・悪性化過程における低酸素誘導因子活性の寄与の解明. 近藤科江、門之園哲哉、口丸高弘. 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/4, 横浜
- ・BRET based-functional protein probes for high specific optical imaging of HIF activity in tumors. BRET を利用した機能性タンパク質プローブによる腫瘍内 HIF 活性の高コントラスト光イメージング. 須加智也、口丸高弘、廣田圭佑、石川龍太郎、門之園哲哉、近藤科江. 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013/10/4, 横浜
- ・新規低酸素 PET プローブ ^{18}F -FPINI の腫瘍内分布及び代謝物の解析. 木村禎亮、栗山拓也、小島良紀、梅田泉、藤井博史. 日本薬学会第 133 年会, 2013/03/30, 横浜
- ・骨吸収由来 IGF-1 と低酸素環境のクロストークは造骨性骨転移を促進する. 相川友弥、口丸高弘、星野卓哉、門之園哲哉、近藤科江. 第 8 回日本分子イメージング学会学術集会, 2013/05/31, 横浜
- ・腫瘍内低酸素環境と炎症環境のダイナミクスをイメージングするデュアルレポーターシステムの構築. 中川賢治、石川龍太郎、相川友弥、口丸高弘、星野卓哉、門之園哲哉、近藤科江. 第 8 回日本分子イメージング学会学術集会, 2013/05/31, 横浜
- ・BRET を利用した機能性タンパク質プローブによる排泄臓器近傍における腫瘍内 HIF 活性の高コントラスト光イメージング. 須加智也、山口鉄郎、口丸高弘、廣田圭佑、石川龍太郎、門之園哲哉、近藤科江. 第 8 回日本分子イメージング学会学術集会, 2013/05/31, 横浜
- ・細胞膜透過ペプチド融合イメージングプローブの Neuropilin-1 依存的血管透過機構の解析. 門之園哲哉、後藤俊樹、口丸高弘、近藤科江. 第 8 回日本分子イメージング学会学術集会, 2013/05/31, 横浜

(知的財産権) 特許出願

出願番号: 特願 2013-178801

出願日: 平成 25 年 8 月 30 日

発明の名称: 放射性テクネチウムの結合部位を有する化合物、及び、その放射性テクネチウム錯体

発明者: 木村禎亮、藤井博史、梅田泉